

で乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (23mg) を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 322 ($M^+ + 1$)

実施例218: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(1-フェニルエチル)-4-ビペリジル]アミン

4-ビペリドン塩酸塩 1水和物 (77mg) および炭酸カリウム (138mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、(1-ブロモエチル)ベンゼン (93mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aと5-アミノインダゾール (52mg)、酢酸 (0.02ml) をメタノール (1ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.07ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (14mg) を、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 4.0-1.75 (m, 10H), 1.98-2.28 (m, 8H), 2.80-2.95 (m, 2H), 3.00-3.15 (m, 2H), 3.20-3.32 (m, 2H), 3.50-3.63 (m, 2H), 6.73-6.78 (m, 4H), 7.23-7.28 (m, 6H), 7.30-7.34 (m, 6H), 7.84 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 321 ($M^+ + 1$)

実施例219: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(1-フェニルエチル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリジル]アミン

実施例179 (700mg) をクロロホルム (3ml) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮した。炭酸カリウム (690mg) とジメチルホルムアミド (3ml) を加え攪拌し、その反応混合物に、(1-ブロモエチル)ベンゼン (408mg) のアセトニト

リル溶液 (2m l) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3m l) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を150mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 30-1.39 (m, 6H), 1.54-1.72 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 2H), 2.28-2.45 (m, 3H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 2H), 2.70-2.77 (m, 2H), 3.17-3.25 (m, 2H), 3.88-3.98 (m, 2H), 6.63-6.73 (m, 4H), 7.10-7.30 (m, 12H), 7.80 (s, 1H), 7.82 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 307 ($M^+ + 1$)

実施例220: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(1-フェニルエチル)-3-ヒペリジル]アミン

実施例181 (700mg) をクロロホルム (3m l) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3m l) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮した。炭酸カリウム (690mg) とジメチルホルムアミド (3m l) を加え攪拌し、その反応混合物に、(1-プロモエチル) ベンゼン (408mg) のアセトニトリル溶液 (2m l) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3m l) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を185mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 28-1.34 (m, 6H), 1.40-1.55 (m, 4H), 1.55-1.70 (m, 4H), 2.18-2.45 (m, 3H), 2.64-2.74 (m, 2H), 3.41-3.54 (m, 4H), 6.66-6.78 (m, 4H), 7.12-7.26 (m, 12H), 7.80 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 321 ($M^+ + 1$)

実施例221: メチル 2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ) ビベリジノ]-2-フェニルアセテート

3-ヒドロキシビベリジン (1.41 g) および炭酸カリウム (2.76 g) をジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、そこへ、メチル α -ブロモフェニルアセテート (3.23 g) のアセトニトリル溶液 (20 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (3 ml) を無水ジメチルスルホキシド (5 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (3.69 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (1.33 g), 酢酸 (0.2 ml) をメタノール (20 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (1.5 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (3.55 g) を、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 44-1.62 (m, 4H), 1.64-1.78 (m, 4H), 2.18-2.52 (m, 6H), 2.67-2.88 (m, 2H), 3.46-3.56 (m, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 4.06-4.10 (m, 2H), 6.65-6.81 (m, 4H), 7.18-7.38 (m, 12H), 7.79 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 365 ($M^+ + 1$)

実施例222: 2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ) ビベリジノ]-2-フェニルアセティックアシッド

実施例221 (500 mg) をメタノール (1 ml) と3N水酸化ナトリウム水溶液

(1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌したのち、1 N塩酸で $\text{pH} = 7$ 付近に中和し、濃縮した。

残さを、水/アセトニトリルで展開するODSカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を450mg、2種類の鏡像異性体（比ほぼ50:50）として得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 349 ($M^+ - 1$)

実施例223: N1-メチル- 2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ) ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

メチルアミン (30mg) および実施例222 (88mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (86mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (77mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を52mg、2種類の鏡像異性体（比ほぼ50:50）として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 3.3-1.50 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 2H), 1.70-1.95 (m, 4H), 2.12-2.42 (m, 3H), 2.42-2.55 (m, 1H), 2.58-2.67 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.48-3.58 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 6.72-6.83 (m, 4H), 7.20-7.38 (m, 12H), 7.83 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 364 ($M^+ + 1$)

実施例224: N1-プロピル- 2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ) ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

プロピルアミン (30mg) および実施例222 (88mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (86mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (77mg)

g) およびジメチルアミノピリジン(5mg)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-ブタンオール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を72mg、2種類の鏡像異性体(比ほぼ50:50)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 0.79 (t, $J=7.3$, 3H), 0.82 (t, $J=7.6$, 3H), 1.25-1.50 (m, 6H), 1.52-1.65 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 2H), 1.78-1.94 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.22-2.33 (m, 1H), 2.40-2.55 (m, 2H), 2.70-2.87 (m, 3H), 2.90-3.03 (m, 1H), 3.10-3.19 (m, 4H), 3.45-3.54 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 6.65-6.76 (m, 4H), 7.15-7.27 (m, 12H), 7.78 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 391 ($M^+ + 1$)

実施例225: N1-シクロプロピル-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジン]-2-フェニルアセトアミド

シクロプロピルアミン(30mg)および実施例222(88mg)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(86mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(77mg)およびジメチルアミノピリジン(5mg)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-ブタンオール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を64mg、1種類の鏡像異性体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: -0.50-0.06 (m, 4H), 0.16-0.34 (m, 4H), 1.10-1.23 (m, 2H), 1.23-1.35 (m, 2H), 1.40-1.50 (m,

2 H), 1.55-1.75 (m, 3 H), 1.80-1.90 (m, 1 H), 1.98-2.10 (m, 2 H), 2.12-2.18 (m, 1 H), 2.18-2.28 (m, 1 H), 2.30-2.39 (m, 1 H), 2.40-2.50 (m, 1 H), 3.00-3.10 (m, 2 H), 3.40 (s, 1 H), 3.41 (s, 1 H), 6.25-6.35 (m, 4 H), 6.75-6.87 (m, 12 H), 7.39 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 390 ($M^+ + 1$)

実施例226: N1, N1-ジエチル-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピベリジノ]-2-フェニルアセトアミド

ジエチルアミン (35mg) および実施例222 (88mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (86mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (77mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-ブロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を58mg、1種類の鏡像異性体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) one diastereomer: 0.95 (t, $J=7.1$, 3 H), 1.01 (t, $J=7.1$, 3 H), 1.42-1.58 (m, 2 H), 1.60-1.75 (m, 2 H), 2.35-2.50 (m, 2 H), 2.58-2.68 (m, 1 H), 2.74-2.82 (m, 1 H), 3.02-3.32 (m, 6 H), 3.35-3.53 (m, 2 H), 4.31 (s, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.72 (t, $J=8.8$, 1 H), 7.15-7.30 (m, 4 H), 7.30-7.37 (m, 2 H), 7.76 (s, 2 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 406 ($M^+ + 1$)

実施例227: N1-(2-フルオロエチル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピベリジノ]-2-フェニルアセトアミド

2-フルオロエチルアミン塩酸塩 (50mg) および実施例222 (88mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチル

アミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (86mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (77mg) およびジメチルアミノピリジン(5mg)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を39mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 27-1.40 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 2H), 2.24-2.35 (m, 2H), 2.45-2.60 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 2H), 3.25-3.45 (m, 2H), 3.45-3.62 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.27-4.40 (m, 2H), 4.40-4.55 (m, 2H), 6.67-6.73 (m, 4H), 7.15-7.30 (m, 12H), 7.79 (s, 1H), 7.80 (s, 1H).
質量分析値 (ESI-MS, m/z): 396 (M⁺+1)

実施例228: N1, N1-ジメチル-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

ジメチルアミン (100mg) および実施例222 (350mg) をジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (257mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (227mg) およびジメチルアミノピリジン(5mg)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を180mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 40-1.60 (m, 4H), 1.60-1.77 (m, 4H), 2.22-2.52 (m, 4H), 2.52-2.65 (m, 2H), 2.70-3.03 (m,

2 H), 2.86 (s, 6H), 3.44-3.54 (m, 4H), 4.32-4.45 (m, 2H), 6.65-6.79 (m, 4H), 7.15-7.40 (m, 12H), 7.75-7.80 (m, 2H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 378 ($M^+ + 1$)

実施例229: メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセテート

4-フルオロフェニル酢酸メチル (252mg), N-ブロモコハク酸イミド (354mg) およびアソビスイソブチロニトリル (10mg) を四塩化炭素 (3ml) に溶解し、80℃で18時間攪拌した。室温に冷却後、エーテルを加え、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

実施例180 (407mg) をクロロホルム (3ml) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮した。炭酸カリウム (mg) とジメチルホルムアミド (3ml) を加え攪拌し、その反応混合物に、中間体Aのアセトニトリル溶液 (2ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を370mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1.52-1.70 (m, 4H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.32-2.64 (m, 6H), 2.75-2.95 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.12-4.28 (m, 2H), 6.90-7.04 (m, 8H), 7.34-7.48 (m, 6H), 7.83 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 383 ($M^+ + 1$)

実施例230: メチル 2-(4-クロロフェニル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセテート

4-クロロフェニル酢酸メチル (276mg), N-ブロモコハク酸イミド (354mg)

g) およびアソビスイソブチロニトリル (10mg) を四塩化炭素 (3ml) に溶解し、80℃で18時間攪拌した。室温に冷却後、エーテルを加え、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

実施例180 (407mg) をクロロホルム (3ml) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮した。炭酸カリウム (mg) とジメチルホルムアミド (3ml) を加え攪拌し、その反応混合物に、中間体Aのアセトニトリル溶液 (2ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を420mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1.52-1.70 (m, 4H), 1.68-1.90 (m, 4H), 2.32-2.60 (m, 6H), 2.75-2.93 (m, 2H), 3.53-3.65 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.10-4.22 (m, 2H), 6.80-6.97 (m, 4H), 7.22-7.40 (m, 12H), 7.84 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 399 (M⁺+1)

実施例231: N1-(2-フルオロエチル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

実施例229 (192mg) をメタノール (1ml) と3N水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌したのち、1N塩酸でPH=7付近に中和し、濃縮して中間体Aを得た。

2-フルオロエチルアミン塩酸塩 (99mg) および中間体Aをジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (191mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (153mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪

拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)を加え、クロロホルム—プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を111mg、2種類の鏡像異性体(比ほぼ50:50)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 25-1.42 (m, 2H), 1.45-1.67 (m, 2H), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.24-2.35 (m, 2H), 2.40-2.55 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.25-3.63 (m, 6H), 3.89 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 4.27-4.38 (m, 2H), 4.40-4.55 (m, 2H), 6.63-6.77 (m, 4H), 6.85-6.97 (m, 4H), 7.10-7.25 (m, 4H), 7.50-7.65 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.80 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 414 (M⁺+1)

実施例232: N1-(2-フルオロエチル)-2-(4-クロロフェニル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

実施例230 (200mg) をメタノール (1ml) と3N水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌したのち、1N塩酸で PH = 7 付近に中和し、濃縮して中間体Aを得た。

2-フルオロエチルアミン塩酸塩 (99mg) および中間体Aをジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (191mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (153mg) およびジメチルアミノピリジン(5mg)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム—プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を109mg、2種類の鏡像異性体(比ほぼ50:50)として得

た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 25-1.40 (m, 2H), 1.50-1.67 (m, 2H), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.77-1.92 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.24-2.35 (m, 2H), 2.40-2.57 (m, 2H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.25-3.65 (m, 6H), 3.89 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 4.27-4.40 (m, 2H), 4.40-4.55 (m, 2H), 6.63-6.77 (m, 4H), 7.10-7.25 (m, 10H), 7.50-7.70 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.80 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 430 ($\text{M}^+ + 1$)

実施例233: N1-(O-メチルヒドロキシル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

実施例222 (175mg) をメタノール (1ml) と 3N水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌したのち、1N塩酸で $\text{pH} = 7$ 付近に中和し、濃縮して中間体Aを得た。

O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (84mg) および中間体Aをジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (263mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (225mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を202mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 32-1.50 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.72-1.94 (m, 4H), 2.00-2.45 (m, 4H), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.73-2.95 (m, 2H), 3.25-3.45 (m, 2H), 3.

4.5-3.62 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 4.00-4.15 (m, 2H), 6.72-6.83 (m, 4H), 7.25-7.35 (m, 12H), 7.83 (s, 2H).

実施例234: N1-(O-エチルヒドロキシル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

実施例222 (175mg) をメタノール (1ml) と 3N水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌したのち、1N塩酸で PH = 7 付近に中和し、濃縮して中間体Aを得た。

O-エチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (98mg) および中間体Aをジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (263mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (225mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を204mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1.11 (t, J=7.1, 6H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.68-1.88 (m, 4H), 2.15-2.40 (m, 4H), 2.45-2.60 (m, 2H), 2.73-2.85 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.70-3.88 (m, 4H), 3.96-4.15 (m, 2H), 6.70-6.77 (m, 4H), 7.20-7.27 (m, 12H), 7.78 (s, 2H).

実施例235: N1-(O-メチルヒドロキシル)-N1-メチル-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

実施例222 (175mg) をメタノール (1ml) と 3N水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌したのち、1N塩酸で PH = 7 付近に中和し、濃縮して中間体Aを得た。

N, 0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (98mg) および中間体Aをジメチルホルムアミド (2m l) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (263mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (225mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2m l) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を124mg、2種類の鏡像異性体 (比ば50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 45-2.05 (m, 8H), 2.33-3.05 (m, 8H), 3.15 (s, 6H), 3.42 (s, 6H), 3.55-3.73 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 6.76-6.85 (m, 4H), 7.23-7.38 (m, 8H), 7.38-7.48 (m, 4H), 7.79 (s, 2H).

実施例236: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(1-フェニルプロピル)-3-ヒベリジル]アミン

エチルベンゼン (110mg), N-ブromoこはく酸イミド (267mg) およびアゾビスイソブチロニトリル (10mg) を四塩化炭素 (3m l) に溶解し、80℃で18時間攪拌した。室温に冷却後、エーテルを加え、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

実施例180 (252mg) をクロロホルム (3m l) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3m l) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮した。炭酸カリウム (276mg) とジメチルホルムアミド (3m l) を加え攪拌し、その反応混合物に、中間体Aのアセトニトリル溶液 (2m l) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3m l) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を130mg、2種類の鏡像異性体

(比ば50:50)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 0.73 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 6H), 1.35–1.90 (m, 8H), 2.20–2.75 (m, 2H), 2.20–2.45 (m, 4H), 3.20–3.30 (m, 2H), 3.38–3.58 (m, 2H), 6.66–6.76 (m, 4H), 7.07–7.27 (m, 12H), 7.80 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 335 (M^++1)

実施例237: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(1-フェニルブチル)-3-ビベリジル]アミン

プロピルベンゼン (120mg), N-プロモコハク酸イミド (267mg) およびアゾビスイソブチロニトリル (10mg) を四塩化炭素 (3ml) に溶解し、80°Cで18時間攪拌した。室温に冷却後、エーテルを加え、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

実施例180 (252mg) をクロロホルム (3ml) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮した。炭酸カリウム (276mg) とジメチルホルムアミド (3ml) を加え攪拌し、その反応混合物に、中間体Aのアセトニトリル溶液 (2ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を125mg、2種類の鏡像異性体 (比ば50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 0.37 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 6H), 0.60–0.85 (m, 4H), 0.85–1.46 (m, 8H), 1.70–2.00 (m, 6H), 2.05–2.40 (m, 2H), 2.85–2.97 (m, 2H), 2.97–3.15 (m, 2H), 6.25–6.33 (m, 4H), 6.65–6.85 (m, 12H), 7.38 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 349 (M^++1)

実施例238: 2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニル-1-エタノール

水素化リチウムアルミニウム (50mg) を THF (2ml) に懸濁し、そこへ Ki16245 (364mg) の THF 溶液 (2ml) を 0℃ で滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌したのち、0℃ に冷却し、水 (0.5ml) を滴下した。硫酸ナトリウム (300mg) を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した後、セライトで濾過した。濾液を減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題化合物を 293mg、2 種類の鏡像異性体 (比ほぼ 50:50) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 4.0-1.80 (m, 8H), 2.40-2.55 (m, 2H), 2.55-2.75 (m, 2H), 2.75-3.05 (m, 2H), 3.40-3.80 (m, 6H), 3.90-4.10 (m, 2H), 6.71-6.79 (m, 4H), 7.15-7.35 (m, 12H), 7.80 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 337 (M⁺+1)

実施例239: N1-(3,4-ジメトキシベンジル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

ペラトリルアミン (257mg) および実施例222 (350mg) をジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (256mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (227mg) およびジメチルアミノピリジン (10mg) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題化合物 (310mg) を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 500 (M⁺+1)

実施例240: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-メチル-1-フェニルプロピル)-3-ピペリジル]アミン

イソブチルベンゼン (201mg), N-プロモコハク酸イミド (354mg) およびア

ゾビスイソブチロニトリル (10mg) を四塩化炭素 (3ml) に溶解し、80℃で18時間攪拌した。室温に冷却後、エーテルを加え、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

実施例180 (407mg) をクロロホルム (3ml) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮した。炭酸カリウム (414mg) とジメチルホルムアミド (3ml) を加え攪拌し、その反応混合物に、中間体Aのアセトニトリル溶液 (2ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を62mg、2種類の鏡像異性体 (比ば50:50) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 0.62 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.63 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.30-1.72 (m, 10H), 2.00-2.32 (m, 6H), 2.32-2.60 (m, 2H), 2.93 (d, J=10.0Hz, 1H), 2.96 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.42-3.57 (m, 2H), 6.70-6.77 (m, 4H), 7.00-7.06 (m, 4H), 7.15-7.28 (m, 8H), 7.81 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 349 (M⁺+1)

実施例241: N1-ベンジル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、ベンジリアミン (53mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、

クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (14mg)、シン体 (24 mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.05-1.32 (m, 4H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.52 (tt, $J=3.9\text{ Hz}$, 11.0Hz, 1H), 3.20 (tt, $J=3.7\text{ Hz}$, 11.0Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 6.68-6.77 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.25-7.30 (m, 5H), 7.81 (s, 1H) .

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 321 ($M^+ + 1$)

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.50-1.82 (m, 8H), 2.68 (tt, $J=3.9\text{ Hz}$, 7.6Hz, 1H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 6.70-6.77 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 6H), 7.80 (s, 1H) .

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 321 ($M^+ + 1$)

実施例242 : N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-メチル-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、メチルアミン (20mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (1mg)、シン体 (1 mg) で得た。

(アンチ体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 245 ($M^+ + 1$)

(シン体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 245 ($M^+ + 1$)

実施例243: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-プロピル-1, 4-シクロ
ヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3)
(57mg)、プロピルアミン (30mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温
で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間
攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、
0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、そ
れぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、
クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム
で乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (5mg)、シン体 (5mg) で得た。
(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.87 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H),
1.04-1.32 (m, 4H), 1.42-1.53 (m, 2H), 1.91
-2.03 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.42-2.53
(m, 1H), 2.58 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.19 (tt, $J=$
3.4Hz, 10.5Hz, 1H), 6.68-6.77 (m, 2H), 7.2
2 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H) .

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 273 ($M^+ + 1$)

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.87 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H),
1.50-1.95 (m, 10H), 2.76-2.90 (m, 2H), 2.9
5-3.08 (m, 1H), 3.53-3.60 (m, 1H), 6.69 (s,
1H), 6.72 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=8.8\text{H}$
z, 1H), 7.75 (s, 1H) .

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 273 ($M^+ + 1$)

実施例244: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-(1-フェニルエチル)-
1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3)

(57mg)、1-フェニルエチルアミン(61mg)をメタノール(1ml)に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素(105mg)を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体(20mg)、シン体(15mg)で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 0.90-1.30 (m, 4H), 1.30 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 3H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.91 (tt, $J=3.7\text{ Hz}$, 11.0Hz, 2H), 3.14 (tt, $J=3.6\text{ Hz}$, 10.7Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 6.66-6.76 (m, 2H), 7.15-7.30 (m, 6H), 7.80 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 335 ($M^+ + 1$)

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 1.31 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 1.48-1.78 (m, 8H), 2.40-2.50 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.85-3.92 (m, 1H), 6.70-6.77 (m, 2H), 7.15-7.30 (m, 6H), 7.79 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 335 ($M^+ + 1$)

実施例245: N1-(4-フルオロベンジル)-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン(中間体3)(57mg)、4-フルオロベンジルアミン(70mg)をメタノール(1ml)に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素(105mg)を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCに

より精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (20mg)、シン体 (12 mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.01-1.30 (m, 4H), 1.92-2.04 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.49 (t, $J=3.6\text{ Hz}$, 10.7 Hz, 1H), 3.19 (tt, $J=3.7\text{ Hz}$, 10.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 6.68-6.76 (m, 2H), 6.94 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.16-7.28 (m, 3H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 339 ($M^+ + 1$)

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.45-1.60 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 4H), 1.71-1.82 (m, 2H), 2.62-2.70 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 6.70-6.77 (m, 2H), 6.93 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.16-7.28 (m, 3H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 339 ($M^+ + 1$)

実施例246 : N1 - (2-フルオロエチル) - N4 - (1H-5-インダゾリル) - 1, 4-シクロヘキサジアミン

4 - (1H-5-インダゾリルアミノ) - 1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、2-フルオロエチルアミン塩酸塩 (50mg) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (12mg)、シ

ン体 (12 mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.00-1.40 (m, 4H), 1.91-2.00 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.49 (tt, $J=7.4\text{ Hz}$, 10.7 Hz, 1H), 2.85 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 2.92 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 3.19 (tt, $J=3.7\text{ Hz}$, 10.6 Hz, 1H), 4.43 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 4.55 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 6.68-6.77 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 277 ($M^+ + 1$)

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.45-1.56 (m, 2H), 1.58-1.70 (m, 4H), 1.70-1.82 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.84 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 2.91 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 3.45-3.53 (m, 1H), 4.44 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 4.56 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.68-6.75 (m, 2H), 7.22 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 277 ($M^+ + 1$)

実施例247: N1-シクロプロピル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、シクロプロピルアミン (30mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (5mg)、シン体 (12mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : -0.13 — 0.07 (m, 2H), -0.03 — 0.02 (m, 2H), 0.65 — 0.85 (m, 4H), 1.60 — 1.75 (m, 5H), 2.12 — 2.21 (m, 1H), 2.72 — 2.81 (m, 1H), 6.28 — 6.33 (m, 2H), 6.80 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 271 ($M^+ + 1$)

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : -0.13 — 0.07 (m, 2H), -0.04 — 0.02 (m, 2H), 1.02 — 1.16 (m, 2H), 1.18 — 1.38 (m, 6H), 1.64 (tt, $J=3.7$ Hz, 6.6 Hz, 1H), 2.28 — 2.38 (m, 1H), 3.04 — 3.10 (m, 1H), 6.28 — 6.35 (m, 2H), 6.80 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 271 ($M^+ + 1$)

実施例248 : N1-(1H-5-インダゾリル)-1, 4-シクロヘキサジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、酢酸アンモニウム (100mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、アンチ体 (10mg)、シン体 (12 mg) を得た。

(アンチ体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 231 ($M^+ + 1$)

(シン体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 231 ($M^+ + 1$)

実施例249 : N1-シクロヘキシルメチル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,

4-シクロヘキサジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3)

(57mg)、シクロヘキサノールアミン (57mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (29mg)、シン体 (35mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.78-0.92 (m, 2H), 1.06-1.28 (m, 7H), 1.30-1.45 (m, 1H), 1.55-1.80 (m, 5H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.38-2.51 (m, 3H), 3.15-3.25 (m, 1H), 6.71-6.77 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 327 ($M^+ + 1$)

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.76-0.90 (m, 2H), 1.05-1.25 (m, 4H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.45-1.82 (m, 12H), 2.41 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 2.56 (tt, $J=3.9\text{Hz}$, 8.3Hz, 1H), 3.90-4.10 (m, 2H), 6.67-6.75 (m, 2H), 7.21 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.80 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 327 ($M^+ + 1$)

実施例250: N1-シクロプロピルメチル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、シクロプロピルメチルアミン (54mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を

室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (13mg)、シン体 (7 mg) で得た。

(アンチ体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 285 ($M^+ + 1$)

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : -0.09-0.04 (m, 2H), 0.30-0.40 (m, 2H), 0.82-0.88 (m, 2H), 1.42-1.80 (m, 8H), 2.39 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 2.55-2.63 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 6.62-6.68 (m, 2H), 7.12 (d, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 285 ($M^+ + 1$)

実施例251: N1-シクロヘキシル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1, 4-シクロヘキサジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、シクロヘキシルアミン (50mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (22mg)、シン体 (23 mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.01-1.38 (m, 10H), 1.61-1.74 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 1.92-2.

0.4 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.55-2.75 (m, 2H), 3.12-3.25 (m, 1H), 6.66-6.77 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 313 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.02-1.25 (m, 4H), 1.35-1.58 (m, 4H), 1.58-1.75 (m, 2H), 1.77-2.10 (m, 8H), 2.85-2.98 (m, 1H), 3.01-3.14 (m, 1H), 3.50-3.61 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.75 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 313 (M⁺+1)

実施例252 : N1-シクロヘプチル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、シクロヘプチルアミン (57mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (20mg)、シン体 (31 mg) で得た。

(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.03-1.28 (m, 4H), 1.30-1.39 (m, 4H), 1.39-1.54 (m, 4H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.56 (tt, J=3.6 Hz, 10.5 Hz, 1H), 2.70-2.82 (m, 1H), 3.17 (tt, J

= 3.6 Hz, 10.7 Hz, 1H), 6.67-6.75 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 327 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.23-1.69 (m, 14H), 1.72-1.88 (m, 4H), 1.88-2.05 (m, 2H), 2.84-3.04 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.75 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.17 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 327 (M⁺+1)

実施例253: N1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-N4-(1H-5-インダゾリル)-1, 4-シクロヘキサジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、1-アミノインダン (67mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (17mg)、シン体 (18 mg) で得た。

(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.06-1.23 (m, 2H), 1.24-1.40 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.94-2.09 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 2H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.67-2.80 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.22 (tt, J=3.9 Hz, 11.0 Hz, 1H), 4.31 (t, J=6.6 Hz, 1H), 6.70-6.77 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 3H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J=4.

4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 347 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.50-1.89 (m, 9H), 2.32-2.43 (m, 1H), 2.68-2.79 (m, 1H), 2.82-3.00 (m, 2H), 3.45-3.54 (m, 1H), 4.28 (t, J=6.6 Hz, 1H), 6.71-6.77 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 3H), 7.19 (d, J=9.5 Hz, 1H) 7.31 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 347 (M⁺+1)

実施例254: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-[(1S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル]-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、(S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチルアミン (74 mg) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留置してアンチ体 (9mg)、シン体 (14 mg) で得た。

(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.08-1.38 (m, 4H), 1.57-1.95 (m, 5H), 2.04-2.21 (m, 3H), 2.58-2.70 (m, 3H), 3.22 (tt, J=3.7 Hz, 10.7 Hz, 1H), 3.82 (t, J=4.4 Hz, 1H), 6.71-6.77 (m, 2H), 6.97-7.04 (m, 1H), 7.04-7.25 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 361 ($M^+ + 1$)

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.52-2.04 (m, 12H), 2.64 (dt, $J=8.3\text{ Hz}$, 16.8 Hz, 1H), 2.77 (dt, $J=5.4\text{ Hz}$, 17.1 Hz, 1H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.45-3.54 (m, 1H), 3.78-3.93 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.78 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.33-7.41 (m, 1H), 7.78 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 361 ($M^+ + 1$)

実施例255 : N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、(2-アミノ-3, 3-ジメチルブタン (51mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (8mg)、シン体 (5 mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.89 (s, 9H), 1.01-1.20 (m, 5H), 1.93-2.21 (m, 3H), 2.26-2.75 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 1H), 6.66-6.75 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 315 ($M^+ + 1$)

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.85 (s, 9H), 0.91-1.05 (m, 3H), 1.40-1.83 (m, 8H), 2.20-2.37 (m,

1 H), 2.57-2.75 (m, 1H), 3.38-3.50 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.76 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 315 (M⁺+1)

実施例256: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-[1-(1H-3-イン
ド
リル)エチル]-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン(中間体3)
(57mg)、トリプタミン(80mg)をメタノール(1ml)に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素(105mg)を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体(26mg)、シン体(24mg)で得た。
(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 1.02-1.25 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.05-2.17 (m, 2H), 2.44 (tt, J=3.9 Hz, 10.8 Hz, 1H), 2.86-2.97 (m, 4H), 3.16 (tt, J=3.6 Hz, 10.8 Hz, 1H), 6.67-6.73 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.05 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.13 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 374 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 1.38-1.52 (m, 2H), 1.53-1.76 (m, 9H), 2.59 (tt, J=3.9 Hz, 8.3 Hz, 1H), 2.93 (s, 1H), 3.43-3.51 (m, 1H), 6.65-6.73 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.05 (t, J=8.1 Hz,

1 H), 7.13 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.28 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.05 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 374 (M⁺+1)

実施例257: N1-[2-(1H-5-イミダゾリル)エチル]-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、ヒスタミン塩酸塩 (92mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-ブロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (1mg)、シン体 (2mg) で得た。

(アンチ体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 374 (M⁺+1)

(シン体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 374 (M⁺+1)

実施例258: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-[2-(3-チエニル)エチル]-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、2-チオフェンエチルアミン (64mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-ブロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (30mg)、シン体 (23mg) で得た。

(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.05-1.28 (m, 4H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.46 (t, J=3.6 Hz, 10.5 Hz, 1H), 2.90 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.96 (t, J=8.0 Hz, 1H), 3.16 (tt, J=3.7 Hz, 10.7 Hz, 1H), 6.67-6.75 (m, 2H), 6.77 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=3.4 Hz, 5.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 341 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.42-1.54 (m, 2H), 1.58-1.78 (m, 6H), 2.64 (tt, J=3.9 Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.89 (t, J=6.8 Hz, 1H), 2.99 (t, J=6.4 Hz, 2H), (s, 1H), 3.43-3.51 (m, 1H), 6.67-6.74 (m, 2H), 6.75-6.78 (m, 1H), 6.83-6.88 (m, 1H), 7.07 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 341 (M⁺+1)

実施例259: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-フェニルエチル-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、2-フェネチルアミン (61mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (30mg)、シン体 (24 mg) で

得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.02–1.25 (m, 4H), 1.88–1.96 (m, 2H), 2.07–2.16 (m, 2H), 2.45 (t, $J=3.7\text{ Hz}$, 10.5 Hz, 1H), 2.75 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 2.87 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 3.17 (tt, $J=3.7\text{ Hz}$, 10.5 Hz, 1H), 6.67–6.75 (m, 2H), 7.10–7.17 (m, 3H), 7.17–7.25 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), .
質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 335 ($M^+ + 1$)

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.50–1.65 (m, 2H), 1.65–1.88 (m, 6H), 2.76–2.88 (m, 1H), 2.97 (s, 4H), 3.45–3.55 (m, 1H), 6.65–6.70 (m, 2H), 7.07–7.19 (m, 6H), 7.74 (s, 1H).
質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 335 ($M^+ + 1$)

実施例260: N1-(5-イソキノリル)-N4-プロピル-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(5-イソキノリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体4) (60mg)、プロピルアミン (30mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5% トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (18mg)、シン体 (22 mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.87 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 3H), 1.18–1.33 (m, 4H), 1.41–1.52 (m, 2H), 1.94–2.06 (m, 2H), 2.14–2.26 (m, 2H), 2.44–2.5

8 (m, 1H), 2.57 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.31-3.44 (m, 1H), 4.06-4.20 (m, 1H), 6.70 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J=5.9 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 284 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.86 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.57 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.58-2.68 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 4.33-4.45 (m, 1H), 6.68 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J=6.1 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 284 (M⁺+1)

実施例261: N1-(2-フルオロエチル)-N4-(5-イソキノリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(5-イソキノリルアミノ)-1-シクロヘキサノン(中間体4)(60mg)、2-フルオロエチルアミン塩酸塩(50mg)をメタノール(1ml)に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素(105mg)を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体(18mg)、シン体(12mg)で得た。

(アンチ体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.18-1.34 (m, 4H), 1.

9.5-2.05 (m, 2H), 2.16-2.30 (m, 2H), 2.45-2.60 (m, 1H), 2.86 (t, J=4.9 Hz, 1H), 2.93 (t, J=4.9 Hz, 1H), 3.33-3.45 (m, 1H), 4.07-4.21 (m, 1H), 4.44 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.56 (t, J=4.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.38 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J=6.1 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 288 (M⁺+1)

(シン体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.50-1.62 (m, 2H), 1.63-1.78 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.69 (t, J=3.9 Hz, 7.8 Hz, 1H), 2.84 (t, J=4.9 Hz, 1H), 2.91 (t, J=4.7 Hz, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 4.31-4.41 (m, 1H), 4.44 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.56 (t, J=5.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J=6.1 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 284 (M⁺+1)

実施例262 : N1-シクロプロピル-N4-(5-イソキノリル)-1,4-シクロヘキサジアミン

4-(5-イソキノリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体4) (60mg)、シクロプロピルアミン (30mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム

で乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (11mg)、シン体 (12 mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : -0.16—0.09 (m, 2H), -0.04—0.20 (m, 2H), 0.75—0.93 (m, 4H), 1.58—1.72 (m, 3H), 1.75—1.85 (m, 2H), 2.16—2.27 (m, 1H), 2.87—3.03 (m, 1H), 3.60—3.85 (m, 1H), 6.29 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.00 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 8.65 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 282 ($M^+ + 1$)

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : -0.04—0.02 (m, 2H), 0.07—0.13 (m, 2H), 0.90—1.58 (m, 8H), 1.68—1.78 (m, 1H), 2.48 (tt, $J=3.9\text{Hz}$, 7.8Hz, 1H), 3.28—3.40 (m, 1H), 3.95—4.13 (m, 1H), 6.39 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.06 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.16 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.76 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 282 ($M^+ + 1$)

実施例263: N1-(5-イソキノリル)-N4-フェニルエチル-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(5-イソキノリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体4) (60mg)、2-フェニルエチルアミン (61mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナト

リウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (24 mg)、シン体 (11 mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.15–1.30 (m, 4H), 1.92–2.03 (m, 2H), 2.12–2.25 (m, 2H), 2.45–2.55 (m, 1H), 2.76 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 2.88 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.29–3.42 (m, 1H), 4.05–4.18 (m, 1H), 6.69 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.12–7.26 (m, 6H), 7.37 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.43 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H), 9.06 (s, 1H) .

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 346 ($M^+ + 1$)

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.46–1.58 (m, 2H), 1.64–1.74 (m, 4H), 1.76–1.86 (m, 2H), 2.65 (tt, $J=3.7\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 2.76 (tt, $J=6.8\text{ Hz}$, 7.3 Hz, 2H), 2.86 (tt, $J=6.8\text{ Hz}$, 7.1 Hz, 2H), 3.60–3.70 (m, 1H), 4.28–4.42 (m, 1H), 6.69 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.10–7.26 (m, 6H), 7.37 (t, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H), 9.07 (s, 1H) .

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 346 ($M^+ + 1$)

実施例264 : N1-(1H-5-インダジリル) - N4-イソプロピル-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、2-チオフェンエチルアミン (64mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCに

より精製し、アンチ体 (21 mg)、シン体 (14 mg) を得た。

(アンチ体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 273 ($M^+ + 1$)

(シン体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 273 ($M^+ + 1$)

実施例265: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-イソブチル-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57 mg)、イソブチルアミン (37 mg) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105 mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、アンチ体 (8 mg)、シン体 (6 mg) を得た。

(アンチ体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 287 ($M^+ + 1$)

(シン体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 287 ($M^+ + 1$)

実施例266: N1-エチル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57 mg)、エチルアミン (23 mg) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105 mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、アンチ体 (10 mg)、シン体 (10 mg) を得た。

(アンチ体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 259 ($M^+ + 1$)

(シン体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 259 ($M^+ + 1$)

実施例267: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-ベンチル-1, 4-シクロ
ヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン(中間体3)
(57mg)、アミルアミン(44mg)をメタノール(1ml)に溶解し、室温で
三酢酸水素化ホウ素(105mg)を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪
拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、
0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、ア
ンチ体(10mg)、シン体(10mg)を得た。

(アンチ体)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 301 ($M^+ + 1$)

(シン体)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 301 ($M^+ + 1$)

実施例268: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-ベンチル-1, 4-シクロ
ヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン(中間体3)
(57mg)、N-フェニルエチレンジアミン(68mg)をメタノール(1ml)
に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素(105mg)を少しづつ加えた。反応混合物
を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。
得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLC
により精製し、アンチ体(51mg)、シン体(45mg)を得た。

(アンチ体)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 350 ($M^+ + 1$)

(シン体)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 350 ($M^+ + 1$)

実施例269: N-(5-イソキノリル)-N-[1-(4-メチルベンチル)-3-ピペリジル]アミン

3-ヒドロキシピペリジン(1g)および炭酸カリウム(2.76g)を無水N,
N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、そこへ1-ブromo-4-メチ
ルペンタン(1.65g)を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した
後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (2.01g) を無水ジメチルスルホキサイド (10.2ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.78g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して中間体をクルードで1.52g得た。

この中間体 (760mg) と5-アミノイソキノリン (473mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3.8ml) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノール (3.8ml) と水素化ホウ素ナトリウム (77.6mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を17.4mg、収率1.36%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.91 (dd, $J=2.0, 6.6\text{ Hz}$, 6H), 1.22–1.28 (m, 2H), 1.48–1.61 (m, 4H), 1.73–1.78 (m, 2H), 2.29–2.41 (m, 4H), 2.47–2.59 (m, 1H), 2.66–2.75 (m, 1H), 3.74–3.84 (m, 1H), 6.77 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.5 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.44 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 312 ($M^+ + 1$)

実施例270 : N-(1H-5-インダゾール)-N-[1-(4-メチルベンチル)-3-ビベリジル]アミン

前述した中間体 (760mg) と5-アミノインダゾール (437mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3.8ml) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノール (3.8ml) と水素化ホウ素ナトリウム (77.6mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル 40ml を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロ

ロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 8.0 mg、収率 0.53% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.88 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 6H), 1.14–1.20 (m, 2H), 1.45–1.59 (m, 1H), 1.72–1.83 (m, 2H), 2.27–2.35 (m, 4H), 2.45–2.55 (m, 1H), 2.72–2.82 (m, 1H), 3.54–3.66 (m, 1H), 6.82–6.85 (m, 2H), 7.28–7.30 (m, 1H), 7.87 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 301 ($M^+ + 1$)

実施例271: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-メチルベンチル)-4-ビペリジル]アミン

4-ビペリドン塩酸塩一水和物 (768 mg) および炭酸カリウム (1.38 g) を無水N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、そこへ1-ブプロモ-4-メチルペンタン (603 mg) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (766 mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (3.8 ml) に溶解し、5-アミノインダゾール (445 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノール (3.8 ml) と水素化ホウ素ナトリウム (79 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 200 mg、収率 13.3% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.89 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 6H), 1.15–1.26 (m, 2H), 1.49–1.59 (m, 5H), 2.07–2.23 (m, 1H), 2.35–2.39 (m, 2H), 2.90–3.00 (m, 2H), 3.29–3.38 (m, 1H), 6.80–6.82 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.88 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 301 ($M^+ + 1$), 299 ($M^+ - 1$)

実施例272: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-3-ビペリ

ジル]アミン

3-ヒドロキシピペリジン (1 g) および炭酸カリウム (2.76 g) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、そこへ1-ブロモ-4,4,4-トリフルオロブタン (1.91 g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78g) を無水ジメチルスルホキサイド (7.55 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (800 mg) と5-アミノインダゾール (403 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3.2 g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (71 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を125 mg、収率3.83%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.56–1.58 (m, 1H), 1.70–1.78 (m, 5H), 2.09–2.21 (m, 2H), 2.37–2.42 (m, 5H), 2.70–2.80 (m, 1H), 3.54–3.64 (m, 1H), 6.81–6.85 (m, 2H), 7.29–7.32 (m, 1H), 7.88 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 327 ($\text{M}^+ + 1$), 325 ($\text{M}^+ - 1$)

実施例273 : N-(5-イソキノリル)-N-[1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-3-ピペリジル]アミン

前述した中間体 (800 mg) と5-アミノイソキノリン (433 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3.2 g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (71 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した

後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を263mg、収率1.56%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 1.60–1.83 (m, 8H), 2.42–2.52 (m, 2H), 3.75–3.84 (m, 1H), 4.85–5.00 (m, 1H), 6.76–6.78 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.45 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H).
質量分析値 (ESI-MS, m/z): 338 (M^++1), 336 (M^+-1)

実施例274: N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-イソベンチル-3-ビペリジル)アミン

3-ヒドロキシビペリジン (1g) および炭酸カリウム (2.76g) をアセトニトリル (10ml) に溶解し、そこへ1-クロロ-3-メチルブタン (1.07g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78g) を無水ジメチルスルホキシド (7.55ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (775mg) と5-アミノインダゾール (482mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3.8g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (85mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を105mg、収率3.67%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 0.89–0.91 (m, 6H), 1.35–1.41 (m, 3H), 1.54–1.76 (m, 6H), 2.32–2.37 (m, 3H), 2.45–2.50 (m, 1H), 3.55–3.63 (m,

1 H) 6.82-6.97 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.87-7.88 (m, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 278 ($M^+ + 1$)

実施例275: N-(1-イソベンチル-3-ビペリジル)-N-(5-イソキノリル)アミン

前述した中間体 (775 mg) と 5-アミノイソキノリン (523 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3.8 g) に溶解し室温で撹拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (85 mg) を加え撹拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を145 mg、収率4.87%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 0.94 (dd, $J=4.6, 6.6$ Hz, 6H), 1.39-1.45 (m, 2H), 1.51-1.73 (m, 6H), 2.36-2.70 (m, 5H), 4.21 (m, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 8.44-8.50 (m, 1H), 9.13-9.18 (m, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 297 ($M^+ + 1$)

実施例276: N-(5-イソキノリル)-N-[1-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-3-ビペリジル]アミン

3-ヒドロキシビペリジン (1 g) および炭酸カリウム (2.76 g) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、そこへ 2, 4, 6-トリフルオロベンジルブロマイド (2.25 g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間撹拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78 g) を無水ジメチルスルホキシド (7.5 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (766 mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (2.3 g) に溶解し、5-アミノイソキノリン (304 mg) を加え、室温で撹拌した。18時間後、この反応溶液にメタノール (2.8 ml) と水素化ホウ素ナトリウム (50 mg) を加え撹拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を172 mg、収率4.63%で得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.52–1.80 (m, 6H), 2.61–2.71 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.76–3.84 (m, 1H), 5.06–5.19 (m, 1H), 6.63–6.72 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.42 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.52–7.53 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H).
質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 372 (M^++1), 370 (M^+-1)
実施例277: N-(1H-5-インダゾル)-N-[1-(2-メチルブチル)-3-ビベリジル]アミン

3-ヒドロキシビベリジン (1g) および炭酸カリウム (2.76g) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、そこへ1-クロロ-3-メチルブタン (1.07 g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間撹拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78g) を無水ジメチルスルホキシド (7.5 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (723 mg) と5-アミノインダゾール (450 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3.6g) に溶解し室温で撹拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (80 mg) を加え撹拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮

シクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を162mg、収率5.66%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.86–0.92 (m, 6H), 1.04–1.17 (m, 1H), 1.37–1.65 (m, 7H), 2.01–2.71 (m, 1H), 2.12–2.19 (m, 1H), 2.30–2.40 (m, 2H), 2.50–2.66 (m, 1H), 3.55–3.64 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.84 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 287 ($M^+ + 1$), 285 ($M^+ - 1$)

実施例278 : N-(5-イソキノリン)-N-[1-(2-メチルブチル)-3-ビベリジル]アミン

3-ヒドロキシビベリジン (1g) および炭酸カリウム (2.76g) をアセトニトリル (10ml) に溶解し、そこへ1-クロロ-3-メチルブタン (1.07g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78g) を無水ジメチルスルホキシド (7.55ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (723mg) と5-アミノイソキノリン (487mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3.6g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (80mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を138mg、収率4.64%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.91–0.98 (m, 6H), 1.14–1.26 (m, 8H), 2.06–2.25 (m, 2H), 2.57–2.65 (m, 2H), 3.77–3.85 (m, 1H), 6.77 (d, $J=7$.

6 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J=6.1 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 298 (M⁺+1), 296 (M⁺-1)

実施例279: N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-イソペンチル-4-ビペリジル)アミン

4-ビペリドン塩酸塩一水和物 (768 mg) および炭酸カリウム (1.38 g) を無水N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、そこへ1-クロロ-4-メチルブタン (533 mg) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (1.25 g) をチタニウムテトライソプロポキシド (6.25 g) に溶解し、5-アミノインダゾール (666 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノール (3.8 ml) と水素化ホウ素ナトリウム (95 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を200 mg、収率16.4%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.91 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.38-1.63 (m, 5H), 2.10-2.17 (m, 4H), 2.35-2.39 (m, 2H), 2.89-2.95 (m, 2H), 3.26-3.36 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 2H), 7.29 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J=1.0 Hz, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 287 (M⁺+1), 285 (M⁺-1)

実施例280: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-メチルブチル)-4-ビペリジル]アミン

4-ビペリドン塩酸塩一水和物 (768 mg) および炭酸カリウム (1.38 g) を無水N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、そこへ1-クロロ-2-メチルブタン (533 mg) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウム

で乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (1.00 g) をチタニウムテトライソプロポキシド (5 g) に溶解し、5-アミノインダゾール (666 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノール (3.8 ml) と水素化ホウ素ナトリウム (95 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を627 mg、収率43.8%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 0.84 (m, 6H), 1.04-1.14 (m, 1H), 1.40-1.61 (m, 4H), 2.01-2.11 (m, 6H), 2.81-2.86 (m, 2H), 3.28-3.33 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 2H), 7.29 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 287 (M^++1), 285 (M^+-1)

実施例281: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-メチルベンチル)-3-ビベリジル]アミン

3-ヒドロキシビベリジン (1g) および炭酸カリウム (2.76g) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、そこへ1-クロロ-2-メチルペンタン (1.21 g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78g) を無水ジメチルスルホキシド (7.5 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (1.0 g) と5-アミノインダゾール (575 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (5.0 g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (128 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、

少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を376mg、収率12.5%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.03-0.93 (m, 6H), 1.04-1.08 (m, 1H), 1.19-1.42 (m, 4H), 2.01-2.17 (m, 2H), 2.37-2.60 (m, 3H), 3.56-3.63 (m, 1H), 6.82-6.84 (m, 2H), 7.29 (d, $J=9.5$, 1H), 7.87 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 301 ($M^+ + 1$)

実施例282 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-3-ピベリジル]アミン

3-ヒドロキシピベリジン (130mg) および炭酸カリウム (659mg) をアセトニトリル (5ml) に溶解し、そこへ2, 4, 6-トリフルオロベンジルブロマイド (290mg) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (275mg) を無水ジメチルスルホキシド (1.73ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (379mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (290mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (1.45g) に溶解し、5-アミノインダゾール (121mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (21mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチルを加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を58mg、収率12.5%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.57-1.74 (m, 5H), 2.45 (m, 3H), 2.74-2.77 (m, 1H), 3.59-3.65 (m,

3 H), 6.61-6.69 (m, 2 H), 6.80-6.83 (m, 2 H), 7.27-7.30 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 361 ($M^+ + 1$)

実施例283 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-4-ビベリジル]アミン

4-ビベリドン塩酸塩一水和物 (198mg) および炭酸カリウム (659mg) をアセトニトリル (5ml) に溶解し、そこへ2, 4, 6-トリフルオロベンジルプロマイド (290mg) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (275mg) を無水ジメチルスルホキシド (1.73ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (379mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (292mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (1.45g) に溶解し、5-アミノインダゾール (128mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (23mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチルを加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を215mg、収率46.2%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.43-1.62 (m, 2 H), 2.07-2.11 (m, 2 H), 2.24-2.30 (m, 2 H), 2.91-2.94 (m, 2 H), 3.21-3.29 (m, 1 H), 6.65-6.72 (m, 2 H), 6.77-6.81 (m, 2 H), 7.28-7.30 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 361 ($M^+ + 1$)

実施例284 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-メチル-4-ビベリジル)アミン

1-メチル-4-ビベリドン (300mg) をチタニウムテトライソプロポキシ

シド(1.5g)に溶解し、5-アミノインダゾール(282mg)を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム(50mg)を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチルを加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を202mg、収率41.4%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 1.47-1.57 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.83-2.86 (m, 2H), 3.28-3.33 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.88 (s, 1H) .

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 230 ($M^+ + 1$)

実施例285: N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-プロピル-3-ピペリジル) アミン

3-ヒドロキシピペリジン(1.00g) および炭酸カリウム(2.76g) をアセトニトリル(10ml)に溶解し、そこへ3-ブロモプロパン(1.23g)を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン(1.78g)を無水ジメチルスルホキシド(7.55ml)に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体(2.45g)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール(200mg)を、チタニウムテトライソプロポキシド(1.0g)に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム(100mg)を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル(40ml)を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を100mg、収率3.87%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 0.90 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H),

1. 51-2. 07 (m, 4H), 2. 07-2. 21 (m, 4H), 2. 36-2. 40 (m, 2H), 2. 96-2. 99 (m, 2H), 3. 29-3. 36 (m, 1H), 6. 75-6. 81 (m, 2H), 7. 25 (d, J=12. 0 Hz, 1H), 7. 88 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 259 (M⁺+1)

実施例286: N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-プロピル-4-ビペリジル)アミン

4-ビペリドン塩酸塩一水和物 (1. 53 g) および炭酸カリウム (2. 76 g) を無水N, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、そこへ1-ブロモプロパン (1. 29 g) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (1. 03 g) をチタニウムテトライソプロポキシド (5. 5 g) に溶解し、5-アミノインダゾール (971 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (276 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を1. 3 g、収率50. 3%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0. 91 (t, J=7. 3 Hz, 3H), 1. 48-1. 59 (m, 4H), 2. 10-2. 18 (m, 4H), 2. 33-2. 37 (m, 2H), 2. 92-2. 95 (m, 2H), 3. 30-3. 36 (m, 1H), 6. 78-6. 82 (m, 2H), 7. 27-7. 29 (d, J=8. 8 Hz, 1H), 7. 88 (d, J=1. 0 Hz, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 259 (M⁺+1)

実施例287: N-[1-(シクロプロピルメチル)-4-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-ビペリドン塩酸塩一水和物 (1. 14 g) および炭酸カリウム (1. 38 g) を無水アセトニトリルに溶解し、そこへ(プロモメチル)シクロプロパン (1 g) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを

加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体をチタニウムテトライソプロポキシド (4.3 g) に溶解し、5-アミノインダゾール (600 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (170 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 338 mg、収率 16.9% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.11–0.13 (m, 2H), 0.49–0.57 (m, 2H), 0.86–0.93 (m, 1H), 1.50–1.59 (m, 2H), 2.11–2.22 (m, 4H), 2.29–2.31 (m, 2H), 3.04–3.07 (m, 2H), 3.29–3.35 (m, 1H), 6.79–6.82 (m, 2H), 7.28–7.31 (m, 1H), 7.88 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 271 ($M^+ + 1$)

実施例288: N-[1-(2-フルオロエチル)-4-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-ビペリドン塩酸塩一水和物 (1.53 g) および炭酸カリウム (2.76 g) を無水アセトニトリルに溶解し、そこへ1-ブromo-2-フルオロエタン (1.27 g) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (257 mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (1.2 g) に溶解し、5-アミノインダゾール (188 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (33 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフ

イーにより精製し、表題化合物を80mg、収率3.05%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.50-1.59 (m, 2H), 2.10-2.14 (m, 2H), 2.26-2.32 (m, 2H), 2.71 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 2.79 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 2.96-2.99 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 1H), 4.53 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 4.65 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.79-6.82 (m, 2H), 7.30 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 263 ($M^+ + 1$)

実施例289 : N-[1-(3-フルオロプロピル)-4-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-ビペリドン塩酸塩一水和物 (768mg) および炭酸カリウム (1.38g) を無水アセトニトリルに溶解し、そこへ1-ブロモ-3-フルオロエタン (705mg) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (510mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (2.6g) に溶解し、5-アミノインダゾール (464mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (66mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を710mg、収率51.4%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.46-1.55 (m, 2H), 1.86-1.98 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 4H), 2.51 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 2.90-2.92 (m, 2H), 3.29-3.36 (m, 1H), 4.46 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H), 4.57 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H), 6.79-6.82 (m, 2H), 7.29 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.89 (m, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 277 ($M^+ + 1$)

実施例290 : N-(1H-5-インダゾル)-N-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4-ビペリジル]アミン

4-ビペリドン塩酸塩一水和物 (768 mg) および炭酸カリウム (1.38 g) を無水アセトニトリルに溶解し、そこへ1-ブロモ-3,3,3-トリフルオロプロパン (884 mg) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (430 mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (2.6 g) に溶解し、5-アミノインダゾール (234 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (83.6 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を160 mg、収率10.2%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.44-1.51 (m, 2H), 2.05-2.17 (m, 4H), 2.24-2.36 (m, 2H), 2.59-2.62 (m, 2H), 2.82-2.84 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 6.72 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.17 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.92 (s, 1H) .

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 313 ($M^+ + 1$)

実施例291 : N-[1-(4,4-ジメチルベンチル)-4-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾル)アミン

4-ビペリドン塩酸塩一水和物 (768 mg) および炭酸カリウム (1.38 g) を無水アセトニトリルに溶解し、そこへ1-ブロモ-4,4,4-トリフルオロブタン (955 mg) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (684 mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (3.4 g)

に溶解し、5-アミノインダゾール (348 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (124 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を522 mg、収率38.3%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.45-1.52 (m, 2H), 1.71-1.78 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 6H), 2.38-2.41 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 2H), 3.28-3.33 (m, 1H), 6.76 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.23 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H) .

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 273 ($M^+ + 1$)

実施例292 : N-[1-(3-フルオロプロピル)-3-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシビペリジン (718 mg) および炭酸カリウム (1.96 g) をアセトニトリルに溶解し、そこへ1-ブロモ-3-フルオロプロパン (1.0 g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78g) を無水ジメチルスルホキシド (7.5 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (150 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (750 mg) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (100 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精

製し、表題化合物を62mg、収率3.16%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 1.59 (m, 2H), 1.75-1.77 (m, 2H), 1.83-1.96 (m, 2H), 2.37-2.54 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 4.46 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 4.58 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H) 6.82-6.85 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.88 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 277 ($M^+ + 1$)

実施例293: N-[1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-3-ビベリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシビベリジン (1g) および炭酸カリウム (2.76g) をアセトニトリル (10ml) に溶解し、そこへ2-クロロ-4-フルオロベンジルブロマイド (2.23g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78g) を無水ジメチルスルホキサイド (7.5ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (317mg) と5-アミノインダゾール (139mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (1.6g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (100mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を150mg、収率4.18%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 1.56-1.74 (m, 5H), 2.42-2.49 (m, 2H), 2.73-2.76 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.59-3.62 (m, 1H), 6.79-6.83 (m, 1H), 6.94 (dt, $J=2.7, 8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.12 (dd, $J=2.$

7, 8. 5 Hz, 2H), 7. 27-7. 30 (m, 1H), 7. 39-7. 42 (m, 1H), 7. 86 (d, J=1. 0 Hz, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 359 (M⁺+1)

実施例294: メチル 2-(3,4-ジフルオロベンチル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]アセテート

3, 4-ジフルオロフェニル酢酸 (3. 42 g) と炭酸カリウム (2.76 g) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、そこへヨウ化メチル (2. 82 g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体 (2. 02 g) を四塩化炭素に溶解し、そこにN-ブロモスクシンイミド (2. 88 g) を加えた。18時間還流したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体 (1. 60 g) と炭酸カリウム (1. 73 g) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、そこへ3-ヒドロキシピペリジン (631 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体 (2. 02 g) を無水ジメチルスルホキシドに溶解したのち、アルゴン雰囲気下、トリエチルアミン (552 mg) と三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (758 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (763 mg) と5-アミノインダゾール (287 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3. 87 g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (101 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を345 mg、収率0. 43%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1. 59-1. 63 (m, 2H), 1.

7.6-1.78 (m, 2H), 2.31-2.49 (m, 4H), 3.69 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.76-6.84 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 1H), 7.86 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 399 (M⁺-1)

実施例295: N-(1H-5-インダゾリル)-N-{1-[(2S)-2-メチルブチル]-3-ピペリジ
ル}アミン

3-ヒドロキシピペリジン (1g) および炭酸カリウム (2.76g) をアセトニトリル (10ml) に溶解し、そこへ (S)-(+)-1-ブロモ-2-メチルブタン (1.51g) のアセトニトリル溶液 (15.1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78g) を無水ジメチルスルホキシド (7.5ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (939mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (4.7g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノール (0.94ml) と水素化ホウ素ナトリウム (134mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下で濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を253mg、収率8.8%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 0.89 (dd, J=7.3, 13.9 Hz, 3H), 0.89 (d, J=5.8 Hz, 3H), 1.06-1.15 (m, 1H), 1.37-1.79 (m, 6H), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 2H), 2.52-2.69 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.84 (dd, J=2.2, 6.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.87

(s, 1H) .

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 278 ($M^+ + 1$)

実施例296 : N-(1-ベンジル-3-メチル-4-ビベリジル)-N-(1H-5-インダゾル) アミン

1-ベンジル 3-メチル 4-ビベリドン (152.7mg) と 5-アミノインダゾール (100 mg) , 酢酸 (0.02ml) をメタノール (10 ml) に溶解し、酢酸 (5滴) を加えた後、室温でボラン-ビリジン錯体 (0.06ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、95.3mg、収率65%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.45-1.60 (m, 2H) , 2.07-2.15 (m, 2H) , 2.18-2.32 (m, 2H) , 2.82-2.92 (m, 2H) , 3.30-3.40 (m, 1H) , 3.63 (s, 2H) , 6.79-6.84 (m, 2H) , 7.31 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H) , 7.49 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) , 7.68 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) , 7.88 (s, 1H) , 8.12 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) , 8.23 (s, 1H) .

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 320 ($M^+ + 1$)

実施例297 : N-[1-(4-フルオロベンジル)-3-ビベリジル]-N-(5-イソキノリル) アミン

3-ヒドロキシビベリジン (200mg) および炭酸カリウム (327.8mg) をジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、そこへ、4-フルオロベンジルクロライド (312.2mg) のアセトニトリル溶液 (10ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55ml) を無水ジメチルスルホキシド (10ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液 (10m l) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノイソキノリン (210.5mg) にチタニウムイソプロポキシaidを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (166mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.70-1.82 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.97 (2H, q, $J=11.7\text{ Hz}$), 3.39 (1H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 3.65 (1H, d, $J=11.7\text{ Hz}$), 4.15-4.30 (1H, m), 4.25-4.42 (2H, m), 7.02-7.17 (3H, m), 7.36 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.59-7.65 (2H, m), 7.75 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 8.66 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 9.49 (1H, s) .

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 335 (M^++1)

実施例298: N-(1H-5-インダゾリル)-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ピペリジル} アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200mg) および炭酸カリウム (327.8mg) をジメチルホルムアミド (10m l) に溶解し、そこへ、4-トリフルオロメチルベンジルクロライド (421.4mg) のアセトニトリル溶液 (10m l) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55m l) を無水ジメチルスルホキシaid (10m l) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10m l) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水

硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (210.5mg) にチタニウムイソプロポキシaidを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (154mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) : 1.75-2.00 (2H, m), 2.00-2.23 (2H, m), 3.00-3.20 (1H, m), 3.20-3.45 (2H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 4.09 (1H, s), 4.47 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.61 (3H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.66-7.75 (1H, m), 7.74 (2H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 8.19 (1H, s) .

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 374 ($M^+ + 1$)

実施例299: N-(5-イソキノリル)-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ヒベリジル} アミン

3-ヒドロキシヒベリジン (200mg) および炭酸カリウム (327.8mg) をジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、そこへ、4-トリフルオロメチルベンジルクロライド (421.4mg) のアセトニトリル溶液 (10ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55ml) を無水ジメチルスルホキシaid (10ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノイソキノリン (210.5mg) にチタニウムイソプロポキシaidを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化

ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、表題化合物(163mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.43–1.56 (m, 2H), 1.60–1.73 (m, 2H), 2.23–2.40 (m, 3H), 2.61–2.80 (m, 1H), 3.33–3.47 (m, 2H), 3.48–3.58 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.78 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 385 ($M^+ + 1$)

実施例300: N-[1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-3-ヒペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシヒペリジン (200mg) および炭酸カリウム (327.8mg) をジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、そこへ、3, 4-ジフルオロベンジルブロマイド (448.4mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55ml) を無水ジメチルスルホキシド (10ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (210.5mg) にチタニウムイソプロポキシaidを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧

留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、表題化合物（181mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.30-1.40 (1H, m), 1.59-1.69 (1H, m), 1.74-1.80 (1H, m), 1.91-1.94 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.18 (1H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.63 (1H, m), 2.93 (1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$), 3.30-3.32 (1H, m), 3.48 (1H, q, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 6.92 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{ Hz}$), 7.07-7.10 (1H, m), 7.14 (1H, dd, $J=8.1, 10.2\text{ Hz}$), 7.26 (1H, ddd, $J=2.0, 8.1, 11.5\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 342 ($M^+ + 1$)

実施例301: N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-3-ビペリジル]-N-(5-イソキノリル) アミン

3-ヒドロキシビペリジン (200mg) および炭酸カリウム (327.8mg) をジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、そこへ、3,4-ジフルオロベンジルクロライド (448.4mg) のアセトニトリル溶液 (10ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55ml) を無水ジメチルスルホキシド (10ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノイソキノリン (210.5mg) にチタニウムイソプロポキシaidを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチ

ル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (156mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.43-1.56 (m, 2H), 1.60-1.73 (m, 2H), 2.23-2.40 (m, 3H), 2.61-2.80 (m, 1H), 3.33-3.47 (m, 2H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.78 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H) .

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 353 (M^++1)

実施例302 : N-{1-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ビベリル} -N-(1H-5-インダゾル) アミン

3-ヒドロキシビベリジン (200mg) および炭酸カリウム (327.8mg) をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、そこへ、4-フルオロ 3-トリフルオロメチルベンジルクロライド (556.7mg) のアセトニトリル溶液 (10 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55ml) を無水ジメチルスルホไซด์ (10ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (210.5 mg) にチタニウムイソプロポキไซด์を加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (161mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) : 1.80–1.90 (1H, m), 1.90–2.05 (1H, m), 2.05–2.11 (2H, m), 3.00–3.10 (1H, m), 3.10–3.35 (1H, m), 3.35–3.50 (1H, m), 3.60–3.70 (1H, m), 4.10–4.20 (1H, m), 4.51 (2H, q, $J=13.2\text{ Hz}$), 7.43 (1H, t, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.70 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.93–7.98 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=0.7\text{ Hz}$).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 392 ($M^+ + 1$)

実施例303: N-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-3-ビベリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

3-ヒドロキシビベリジン (200 mg) および炭酸カリウム (327.8 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、3,4-ジクロロベンジルクロライド (423.4 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55 ml) を無水ジメチルスルホキシド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (210.5 mg) にチタニウムイソプロポキシaidを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (133 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.70–2.20 (4H, m), 3.

0.0-3.20 (1H, m), 3.40-3.55 (1H, m), 3.40-3.55 (1H, m), 3.65 (1H, bs), 4.15 (1H, bs), 4.43 (2H, q, J=10.5 Hz), 7.51 (1H, d, J=9.27 Hz), 7.57 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.85 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=0.7 Hz).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 375 (M⁺+1)

実施例304: N-[1-(4-クロロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200 mg) および炭酸カリウム (327.8 mg) をのアセトニトリル溶液 (10ml) に、4-クロロベンジルクロライド (318.3mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50ml) を無水ジメチルスルホキシド (10ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキシドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (171mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.30-1.45 (1H, m), 1.59-1.70 (1H, m), 1.75-1.83 (1H, m), 1.94-1.97 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.24 (1H, t, J=9.3 Hz), 2.71 (1H, d, J=10.7 Hz), 3.00 (1H, d, J=9.3 Hz), 3.48-3.52 (1H, m), 3.56 (2H, q,

$J=9.3\text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.91 (1H, dd, $J=2.0, 9.0\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 340 ($M^+ + 1$)

実施例305: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(フェニルスルホニル)-3-ピペリジル]アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200 mg) およびトリエチルアミン (0.33 ml) をのアセトニトリル溶液 (20 ml) に、ベンゼンスルホンクロライド (382.8 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (146.7 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $1.49-1.56$ (1H, m), $1.69-1.75$ (1H, m), $1.83-1.90$ (2H, m), 2.70 (1H, dd, $J=7.3, 11.2\text{ Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J=3.7, 8.3\text{ Hz}$), 3.23 (1H, dd, $J=6.6, 10.7\text{ Hz}$), 3.54 (1H, dd, $J=3.7, 11.5\text{ Hz}$), 3.62 (1H, m), 6.84

(1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 6.89 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (2H, t, J=7.1 Hz), 7.61 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.76 (2H, d, J=7.1 Hz), 7.91 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 358 (M⁺+1)

実施例306 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-3-ピベリジル}アミン

3-ヒドロキシピベリジン (200 mg) およびトリエチルアミン (0.33 ml) をのアセトニトリル溶液 (20 ml) に、p-トルエンスルホニルクロライド (423.3 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55 ml) を無水ジメチルスルホキシド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキシドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (212 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.40-1.44 (1H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.61 (1H, dd, J=7.1, 11.5 Hz), 2.80 (1H, t, J=8.5 Hz), 3.12 (1H, dd, J=7.1, 8.5 Hz), 3.43 (1H, d, J=11.

5 Hz), 3.54 (1H, m), 6.75 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 6.78 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.25 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.83 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 370 (M⁺+1)

実施例307: N-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル-3-ビベリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシビベリジン (200 mg) およびトリエチルアミン (0.33 ml) をのアセトニトリル溶液 (20 ml) に、4-フルオロベンゼンスルホニルクロライド (423.3 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55 ml) を無水ジメチルスルホキシド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキシドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (216.2 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.40-1.51 (1H, m), 1.62-1.75 (1H, m), 1.89-1.90 (2H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.64 (1H, t, J=11.0 Hz), 2.84 (1H, t, J=8.5 Hz), 3.18-3.25 (1H, m), 3.52 (1H, d, J

=11.0 Hz), 6.79 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.83 (1H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.30 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70-7.80 (2H, m), 7.89 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 374 (M⁺+1)

実施例308 N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-3-ピペリジル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200 mg) およびトリエチルアミン (0.33 ml) をのアセトニトリル溶液 (20 ml) に、4-トリフルオロベンゼンスルホニルクロライド (532 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水酸化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (181.2 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.40-1.44 (1H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.61 (1H, dd, J=7.1, 11.5 Hz), 2.80 (1H, t, J=8.5 Hz), 3.12 (1H, dd, J=7.1, 8.5 Hz), 3.43 (1H, d, J=11.5 Hz), 3.54 (1H, m), 6.75 (1H, dd, J=2.0 Hz, 8.

5 H z), 6.78 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=8.5 H z), 7.25 (1H, d, J=8.3 H z), 7.56 (2H, d, J=8.3 H z), 7.83 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 424 (M⁺+1)

実施例309: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(フェニルスルホニル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]アミン

(R) - (-) - 3 - ビロリジノール塩酸塩 (200 mg) およびトリエチルアミン (0.33 ml) をのアセトニトリル溶液 (20 ml) に、ベンゼンスルホニクロライド (0.2 ml) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.45 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (450.5 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (193.9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (225.0 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.75-1.82 (1H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 3.15-3.27 (2H, m), 3.30-3.38 (1H, m), 3.43 (1H, dd, J=5.6, 10.5 H z), 3.85-3.88 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.0, 8.8 H z), 6.56 (1H, d, J=1.5 H z), 7.19 (1H, t, J=3.

9 H z), 7.43 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.52 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.73 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.80 (1H, s).
 質量分析値 (ESI-MS, m/z): 342 (M⁺+1)

実施例310: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]テトラヒドロ-1H-3-ピロリル}アミン

(R) - (-) - 3-ピロリジノール塩酸塩 (200 mg) およびトリエチルアミン (0.33 ml) をのアセトニトリル溶液 (20 ml) に、p-トールエンスルホンクロライド (308.5 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.45 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (450.5 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (193.9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (125.9 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.85-1.91 (1H, m), 2.11-2.21 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.27 (1H, dd, J=3.2, 10.7 Hz), 3.31-3.44 (2H, m), 3.52 (1H, dd, J=5.6, 10.5 Hz), 3.96-4.02 (1H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 6.65 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.30 (1H, d, J=10.7 Hz), 7.32 (2H, d, J

= 10.5 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.88 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 355 (M⁺+1)

実施例311: N-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-N-(1H-5-インダゾイル)アミン

(R) - (-) - 3-ピロリジノール塩酸塩 (200 mg) およびトリエチルアミン (0.33 ml) をのアセトニトリル溶液 (20 ml) に、4-クロロベンゼンスルホニルクロライド (341.6 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.45 ml) を無水ジメチルスルホキシド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (450.5 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (193.9 mg) にチタニウムイソプロポキシドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (143.2 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.85-1.91 (1H, m), 2.11-2.21 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.27 (1H, dd, J=3.2, 10.7 Hz), 3.31-3.44 (2H, m), 3.52 (1H, dd, J=5.6, 10.5 Hz), 3.96-4.02 (1H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 6.65 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.30 (1H, d, J=10.7 Hz), 7.32 (2H, d,

$J = 10.5 \text{ Hz}$), 7.71 (2H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.88 (1H , s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 378 ($M^+ + 1$)

実施例312: N-[1-(2,6-ジクロロベンジル)-3-ビペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

3-ヒドロキシビペリジン (200 mg) および炭酸カリウム (327.8 mg) をのアセトニトリル溶液 (10 ml) に、2,6-ジクロロベンジルククロライド (425.1 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (254.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $1.70-1.82$ (1H , m), $1.85-2.00$ (1H , m), $2.10-2.18$ (2H , m), 3.35 (1H , dt , $J = 2.9, 12.2 \text{ Hz}$), 3.44 (1H , t , $J = 11.2 \text{ Hz}$), 3.59 (1H , d , $J = 12.2 \text{ Hz}$), 3.68 (1H , d , $J = 10.0 \text{ Hz}$), $4.00-4.10$ (1H , m), 4.69 (2H , s), 7.36 (1H , dd , $J = 1.2, 8.8 \text{ Hz}$), 7.40 (1H , d , $J = 6.6 \text{ Hz}$), 7.46 (1H , d , $J = 2.0 \text{ Hz}$), 7.59 (1H , d , $J = 9.0 \text{ Hz}$), 8.16 (1H , d , $J = 0.7 \text{ Hz}$).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 375 ($M^+ + 1$)

実施例313: N-[1-(2, 5-ジクロロベンジル)-3-ヒベリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

3-ヒドロキシヒベリジン (200 mg) および炭酸カリウム (327.8 mg) をのアセトニトリル溶液 (10 ml) に、2, 5-ジクロロベンジルクロライド (52.1.8 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキシド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキシドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (243.8 mg) を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 375 ($M^+ + 1$)

実施例314: N-[1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-ヒベリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

3-ヒドロキシヒベリジン (200 mg) および炭酸カリウム (327.8 mg) をのアセトニトリル溶液 (10 ml) に、2, 4-ジクロロベンジルプロマイド (52.1.8 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキシド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸

水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキシaidを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (192.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz) : 1.70-1.80 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 3.10-3.50 (3H, m), 3.61 (1H, d, $J=10.5\text{ Hz}$), 4.00-4.10 (1H, m), 4.51 (2H, s), 7.35 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=2.0, 8.3\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J=4.9, 9.0\text{ Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.21 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 375 ($M^+ + 1$)

実施例315: N-[1-(2, 6-ジフルオロベンジル)-3-ヒペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

3-ヒドロキシヒペリジン (200 mg) および炭酸カリウム (327.8 mg) をのアセトニトリル溶液 (10 ml) に、2, 6-ジフルオロベンジルクロライド (353.5 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキシaid (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロ

ボキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、表題化合物 (237.5 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.45-1.52 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.00-3.05 (1H, m), 3.38-3.40 (1H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 3.70-3.75 (1H, m), 4.40 (2H, s), 6.96 (1H, dd, $J=2.0, 7.3\text{ Hz}$), 6.97 (1H, s), 7.07 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J=1.0, 9.8\text{ Hz}$), 7.48-7.55 (1H, m), 7.89 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 342 ($M^+ + 1$)

実施例316 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-プロピニル)-4-ビベリジル]アミン

プロパルギルブロマイド (0.19 ml)、4-ビベリドン1水和物 (300 mg) および炭酸カリウム (539.8 mg) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。この中間体と5-アミノインダゾール (208.0 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、表題化合物 (170.6 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.55 (2H, dq, $J=3.7, 10.5\text{ Hz}$), 2.13 (2H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 2.26 (1H, t,

$J=2.5\text{ Hz}$), 2.41 (2H, dt, $J=2.5, 10.5\text{ Hz}$), 2.89 (2H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 3.28-3.35 (1H, m), 3.34 (2H, d, $J=2.4\text{ Hz}$) 6.79 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{ Hz}$), 6.81 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 254 ($M^+ + 1$)

実施例317: N-(1-ブチル-3-ピペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

n-ブチルブロマイド (0.23 ml)、4-ピペリドン1水和物 (300 mg) および炭酸カリウム (539.8 mg) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (208.0 mg) にチタニウムイソプロポキシドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (99.6 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 0.85 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.25 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.43 (4H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 2.03 (2H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 2.08 (2H, d, $J=11.2\text{ Hz}$), 2.29 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.85 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 3.15-3.30 (1H, m), 6.72 (1H, dd, $J=2.0, 8.3\text{ Hz}$), 6.74 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.81 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 272 ($M^+ + 1$)

実施例318: N-(5-イソキノリル)-N-(1-プロピル-4-ピペリジル)アミン

n-プロピルブロマイド (0.2 ml)、4-ピペリドン1水和物 (300 mg)

および炭酸カリウム (539.8 mg) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。この中間体と5-アミノイソキノリン (208.0mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム - メタノール] にて精製後、表題化合物 (101.3 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.85 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.47 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.57 (2H, dq, $J=4.2$, 10.7 Hz), 1.92 (1H, s), 2.05-2.18 (4H, m), 2.28 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 2.87 (2H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 3.38-3.50 (1H, m), 4.19 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.37 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 9.07 (1H, s) .

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 269 (M^++1)

実施例319 : N-(1-イソブチル-4-ビペリジル)-N-(5-イソキノリル)アミン

1-ブromo 2-メチルプロパン (0.23 mg)、4-ビペリドン1水和物 (300 mg) および炭酸カリウム (539.8 mg) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノイソキノリン (208.0mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去

した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (150.3 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.84 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.56 (2H, dq, $J=3.2, 10.5$ Hz), 1.68-1.77 (1H, m), 2.06 (4H, d, $J=7.3$ Hz), 2.09 (2H, d, $J=10.7$ Hz), 2.79 (2H, d, $J=11.9$ Hz), 3.38-3.45 (1H, m), 6.70 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.37 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 8.38 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 9.07 (1H, s) .

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 283 ($M^+ + 1$)

実施例320 : N-[1-(2-エチルブチル)-4-ビベリジル]-N-(5-イソキノリル) アミン

1-ブロモ-2-エチルブタン (0.3 ml)、4-ビベリドン1水和物 (300 mg) および炭酸カリウム (539.8 mg) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノイソキノリン (208mg) にチタニウムイソプロポキไซด์を加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (203.8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.86 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.2-1.4 (5H, m), 1.60 (2H, q, $J=13.2$ Hz), 2.10 (3H, t, $J=11.7$ Hz), 2.15 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 2.82 (2H, d, $J=11.7$ Hz), 3.18-3.22 (1H, m), 4.22 (1H, bs), 6.70 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.21

(1H, d, J=8.3 Hz), 7.37 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.38 (1H, d, J=5.9 Hz), 9.07 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 311 ($M^+ + 1$)

実施例321: N-[1-(シクロプロピルメチル)-4-ビベリジル]-N-(5-イソキノリル)アミン

(プロモメチル)シクロプロパン (0.21 ml)、4-ビベリドン1水和物 (300 mg) および炭酸カリウム (539.8 mg) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノイソキノリン (208 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (183.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 0.01 (2H, q, J=5.1 Hz), 0.41 (1H, q, J=2.4 Hz), 0.41 (1H, dd, J=1.2, 8.1 Hz), 0.72-0.82 (1H, m), 1.59 (2H, dq, J=3.7, 10.2 Hz), 2.06 (2H, dd, J=2.4, 10.9 Hz), 2.16 (2H, d, J=11.5 Hz), 2.21 (2H, d, J=6.6 Hz), 2.97 (2H, d, J=11.9 Hz), 3.35-3.41 (1H, m), 4.13 (1H, bs), 6.60 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.11 (1H, s), 7.14 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.39 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.31 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.99 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 281 ($M^+ + 1$)

実施例322: N-[1-(3-フルオロプロピル)-4-ビベリジル]-N-(5-イソ

キノリル) アミン

1-ブロモ-3-フルオロプロパン (86mg)、4-ビペリドン1水和物 (300mg) および炭酸カリウム (539.8mg) をアセトニトリル (10ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

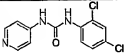
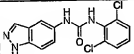
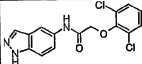
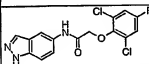
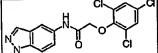
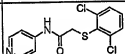
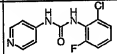
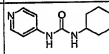
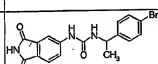
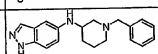
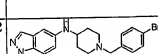
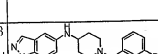
この中間体と5-アミノイソキノリン (225.3mg) にチタニウムイソプロポキシドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧除去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (210.9 mg) を得た。

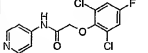
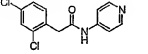
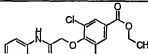
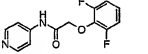
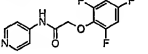
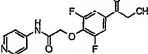
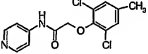
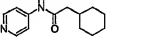
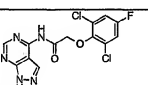
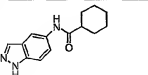
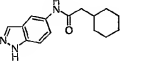
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.56 (2H, dq, $J=4.2, 9.8\text{ Hz}$), 1.82 (1H, dq, $J=1.5, 7.1\text{ Hz}$), 1.88 (1H, dq, $J=1.5, 7.1\text{ Hz}$), 2.10 (2H, d, $J=11.2\text{ Hz}$), 2.45 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.48-2.55 (1H, m), 2.85 (2H, d, $J=11.7\text{ Hz}$), 3.43 (1H, s), 4.22 (1H, s), 4.39 (1H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.50 (1H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=7.56\text{ Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.36 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 9.1 (1H, s) .

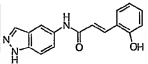
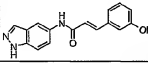
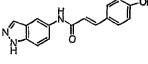
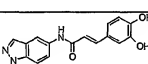
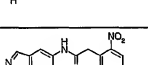
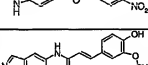
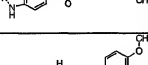
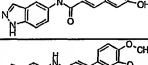
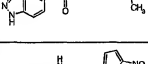
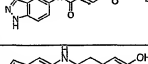
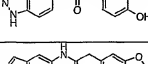
質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 287 ($M^+ + 1$)

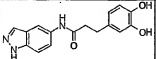
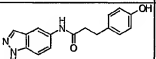
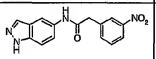
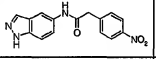
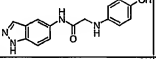
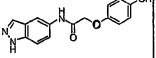
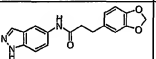
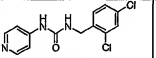
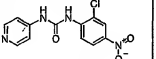
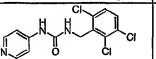
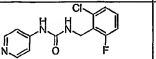
実施例に示される化合物の構造は下記に示される通りであった。

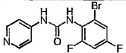
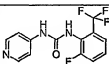
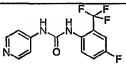
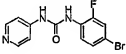
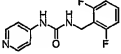
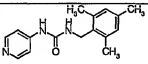
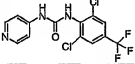
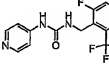
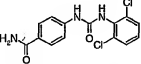
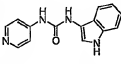
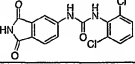
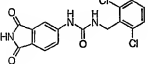
実施例	構造式	IC50(μM)
1		0.2
2		2.21
3		0.91
4		
5		
6		
7		2.54
8		2
9		0.85
10		
11		

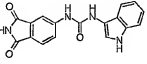
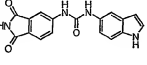
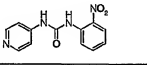
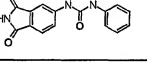
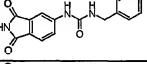
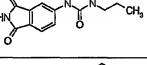
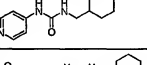
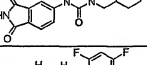
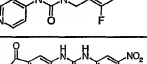
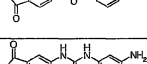
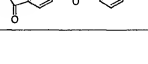
1 2		
1 3		0.98
1 4		1.14
1 5		0.46
1 6		
1 7		9.6
1 8		2.87
1 9		7.26
2 0		0.11
2 1		0.02
2 2		
2 3		0.124

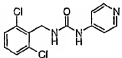
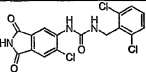
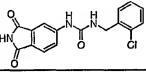
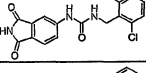
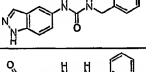
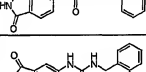
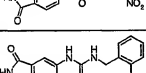
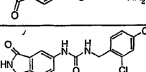
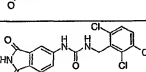
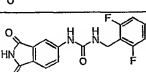
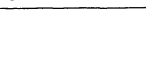
2 4		0.48
2 5		
2 6		1.03
2 7		
2 8		8.11
2 9		8.59
3 0		1.15
3 1		5.29
3 2		1.37
3 3		0.47
3 4		0.87

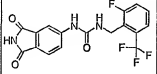
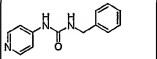
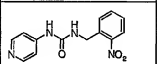
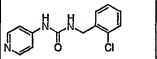
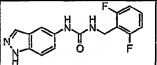
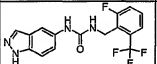
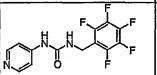
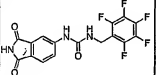
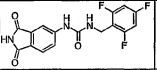
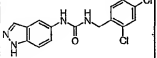
3 5		1.28
3 6		0.6
3 7		0.305
3 8		0.107
3 9		0.122
4 0		0.231
4 1		0.224
4 2		0.605
4 3		0.723
4 4		0.394
4 5		0.153

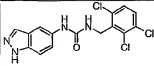
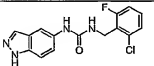
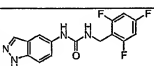
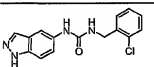
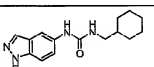
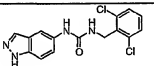
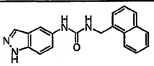
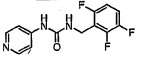
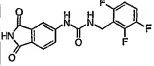
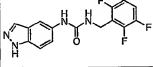
4 6		0. 57
4 7		0. 735
4 8		0. 191
4 9		0. 513
5 0		0. 326
5 1		0. 459
5 2		0. 23
5 3		4. 14
5 4		
5 5		1. 04
5 6		

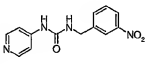
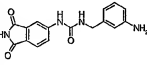
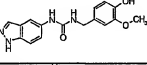
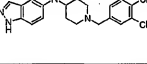
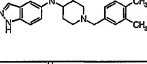
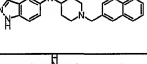
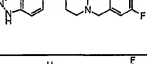
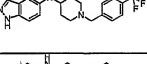
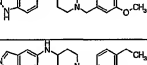
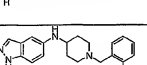
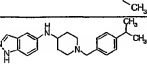
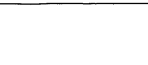
5 7		1. 11
5 8		13. 55
5 9		7. 27
6 0		10. 97
6 1		6. 95
6 2		
6 3		2. 5
6 4		2. 19
6 5		9
6 6		6. 57
6 7		1. 92
6 8		0. 11

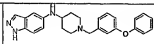
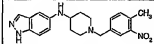
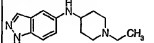
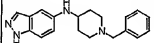
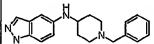
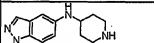
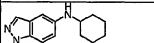
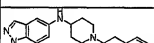
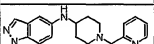
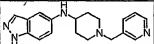
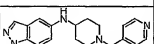
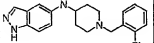
6 9		2. 27
7 0		0. 4
7 1		3. 12
7 2		0. 9
7 3		0. 41
7 4		8. 3
7 5		6. 03
7 6		1. 69
7 7		4. 07
7 8		10. 41
7 9		8. 57

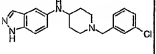
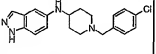
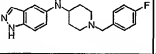
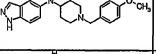
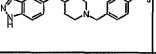
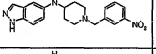
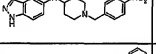
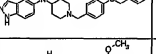
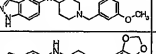
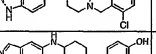
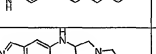
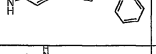
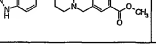
8 0		0.77
8 1		0.054
8 2		0.29
8 3		0.06
8 4		0.26
8 5		0.18
8 6		0.9
8 7		0.18
8 8		0.44
8 9		0.3
9 0		0.069

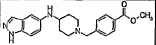
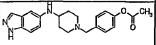
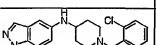
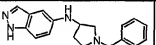
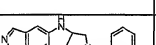
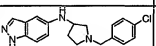
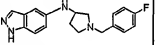
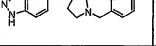
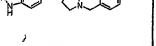
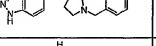
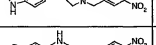

9 1		0.099
9 2		10.2
9 3		12.5
9 4		7.2
9 5		0.085
9 6		0.23
9 7		2.1
9 8		0.41
9 9		0.24
1 0 0		0.22

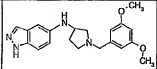
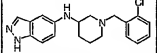
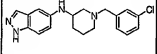
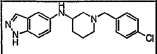
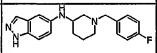
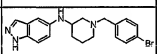
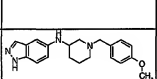
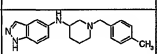
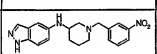
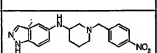
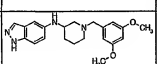
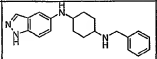
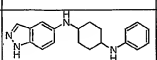
1 0 1		1.8
1 0 2		0.079
1 0 3		0.26
1 0 4		0.24
1 0 5		0.39
1 0 6		1.4
1 0 7		0.47
1 0 8		3.8
1 0 9		0.161
1 1 0		0.195

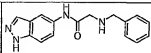
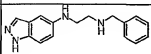
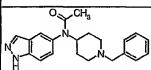
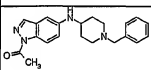
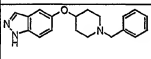
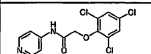
1 1 1		1. 77
1 1 2		0. 31
1 1 3		0. 492
1 1 4		0. 329
1 1 5		0. 372
1 1 6		0. 136
1 1 7		0. 317
1 1 8		0. 275
1 1 9		0. 383
1 2 0		0. 241
1 2 1		0. 513
1 2 2		0. 309

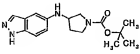
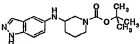
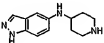

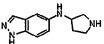

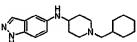
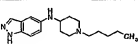
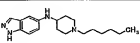
1 2 3		0. 22
1 2 4		0. 238
1 2 5		0. 747
1 2 6	 HCl	0. 239
1 2 7	 HCl	0. 951
1 2 8		0. 287
1 2 9		0. 67
1 3 0		0. 457
1 3 1		
1 3 2		0. 603
1 3 3		0. 68
1 3 4		0. 436

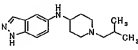
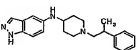
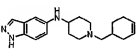
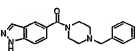
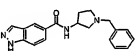
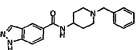
1 3 5		0.285
1 3 6		
1 3 7		0.478
1 3 8		0.355
1 3 9		0.25
1 4 0		0.465
1 4 1		0.661
1 4 2		0.655
1 4 3		0.399
1 4 4		0.453
1 4 5		0.29
1 4 6		0.032
1 4 7		0.462

1 4 8		0.166
1 4 9		0.204
1 5 0		0.821
1 5 1		0.045
1 5 2		0.02
1 5 3		0.024
1 5 4		0.084
1 5 5		0.024
1 5 6		0.002
1 5 7		0.022
1 5 8		0.005
1 5 9		0.012

1 6 0		0.001
1 6 1		0.013
1 6 2		0.019
1 6 3		0.011
1 6 4		0.016
1 6 5		0.011
1 6 6		0.016
1 6 7		0.009
1 6 8		0.003
1 6 9		0.087
1 7 0		0.08
1 7 1		0.09
1 7 2		0.265

1 7 3	 <chem>Nc1cc(NC(=O)NCCc2ccccc2)ccc2n[nH]c12</chem>	0.446
1 7 4	 <chem>Nc1cc(NC(=O)NCCc2ccccc2)ccc2n[nH]c12</chem>	0.163
1 7 5	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)Cc2ccccc2Nc3cc(NC(=O)N1CCN(CC1)Cc4ccccc4)ccc5n[nH]c35</chem>	18.55 7
1 7 6	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)Cc2ccccc2Nc3cc(NC(=O)N1CCN(CC1)Cc4ccccc4)ccc5n[nH]c35</chem>	0.004
1 7 7	 <chem>C1CCN(CC1)Cc2ccccc2Oc3cc(Nc4cc5n[nH]c45)ccc6n[nH]c36</chem>	
1 7 8	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(Cl)c1OC(=O)Nc2cc3n[nH]c23</chem>	

		
実施例179		
		
実施例180		
		
実施例181		
		
実施例182		
		
実施例183		
		
実施例184		
		
実施例185		

実施例186				
実施例187				
実施例188				
実施例189				
実施例190				
実施例191				
実施例192		